成纤维细胞生长因子23调控因素及其在蛋鸡中的研究进展

王荣梅[1,2]　赵景鹏[1]　王晓鹃[1]　林　海[1*]

（1.山东农业大学动物科技学院，泰安 271018；2.泰山医学院运动医学与康复学院，泰安 271000）

摘　要：成纤维细胞生长因子23（FGF23）是一种调控血磷稳态的激素，能够促进尿磷的排出。本文对FGF23的调控因素维生素D、甲状旁腺素（PTH）、钙、磷及FGF23在蛋鸡中的研究进展进行综述，为进一步研究蛋鸡FGF23的功能及通过调控FGF23的产生以减少蛋鸡排泄物中磷的含量提供理论依据。

关键词：FGF23；磷；调控；蛋鸡

中图分类号：S831

磷在维持家禽的正常生长发育、骨矿物质代谢、家禽生产性能等方面发挥重要作用，而禽类排泄物中过多磷的排放是引起环境磷污染的原因之一。机体磷的稳态主要取决于磷在肠道吸收、肾脏的重吸收与排泄以及细胞外液与骨骼储存池之间的不断交换。成纤维细胞生长因子23（fibroblast growth factor 23，FGF23）是重要的调节血磷稳态的激素，维生素D、甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）也参与了磷代谢的调控，而FGF23、维生素D、PTH之间存在着复杂的相互作用[1]。目前关于FGF23的研究大多集中在哺乳动物，FGF23通过直接或间接作用调控磷在肾脏、肠道及骨组织中的代谢。FGF23下调肾脏钠依赖的磷转运载体新霉素磷酸转移酶基因（*NPT*）2*a*及*NPT*2*c*的表达，降低肾脏对磷的重吸收[2]，另外还下调肠道钠依赖的磷转运载体*NPT*2*b*的表达[3]，降低了肠道磷的吸收，因此，FGF23促进磷排出及血磷含量降低。在肿瘤引起的软骨病患者中，由于肿瘤产生大量的FGF23，引起低磷血症[4]。染色体显性遗传低磷性佝偻病患者的*FGF*23基因发生功能获得性突变，导致FGF23含量升高，从而出现低磷血症[5-6]。相反，*FGF*23基因缺失小鼠的血清1.25二羟基维生素D_3[1,25$(OH)_2D_3$]含量升高，出现高磷血症及骨骼的异常[7]。由此可见，FGF23在哺乳动物磷代谢方面发挥重要的作用。最近几年在蛋鸡领域中也开展有关FGF23的部分研究，

收稿日期：2018–04–28
基金项目：国家重点研发计划（2016YFD0500510）；国家自然科学基金（31772619）
作者简介：王荣梅（1979—），女，山东潍坊人，讲师，博士，从事动物营养生理研究。E-mail：461134227@qq.com
*通信作者：林　海，教授，博士生导师,Email：hailin@sdau.edu.cn。

本文就 FGF23 的调控因素钙、磷、维生素 D、PTH 及 FGF23 在蛋鸡中的研究进展进行综述。

1 FGF23 的生物学特性

人 FGF23 蛋白质由 251 个氨基酸残基构成，N 端带有 24 个氨基酸残基的信号肽，是一种分泌性蛋白质，人 FGF23 在 176RxxR179 位置存在酶切位点，部分 FGF23 会被降解为 N 端及 C 端的片段，所以血中存在成熟的全段 FGF23 及其 N 端和 C 端的片段[6]。成熟的全段 FGF23 具有降低血磷生理活性的作用，而 FGF23 的 2 个片段没有降低血磷生理活性的作用[8]。在常染色体显性遗传低磷性佝偻病/软骨病患者中，FGF23 发生错义突变，在精氨酸（Arg）179 与丝氨酸（Ser）180 之间抗酶解，循环中 FGF23 含量升高，导致患者血磷含量降低[6]。FGF23 发挥生理功能需要形成一个由 FGF23、成纤维细胞生长因子受体及肝素分子构成的复合体，另外，FGF23 还需要α-Klotho 蛋白作为辅助受体，与该复合体结合激活下游 Ras/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路以发挥其生理作用[9]。

2 *FGF*23 表达的调控因素

2.1 维生素 D

维生素 D 通过 25-羟化酶及 1α-羟化酶的作用转变为有活性的 $1,25(OH)_2D_3$。$1,25(OH)_2D_3$ 结合维生素 D 受体（VDR）及视黄醇 X 受体（RXR）形成异二聚体 $1,25(OH)_2D_3$-VDR-RXR 后，结合维生素 D 反应元件（VDRE）调节基因转录，许多文献报道 VDRE 存在于 *FGF*23 基因的启动子区域[10-11]。*VDR* 敲除小鼠血清中 FGF23 含量显著低于野生型小鼠[10,12]，而且该缺陷型小鼠 *FGF*23 的表达的不受 $1,25(OH)_2D_3$ 的调控[12]。在活体上用 $1,25(OH)_2D_3$ 处理后，提高了野生型小鼠及 *hyp* 小鼠血清中 FGF23 含量[10]。在小鼠上注射 $1,25(OH)_2D_3$，24 h 后血清中 FGF23 含量急剧升高，同时颅骨、胫骨中 *FGF*23 mRNA 表达量分别升高 57 倍、8 倍，但是在其他非骨组织，如肾脏、肝脏、脑、空肠、脾脏中，*FGF*23 mRNA 表达量没有升高[13]。以上体内试验研究表明，$1,25(OH)_2D_3$ 对可能通过 VDR 途径上调循环中 *FGF*23 的表达，而且 $1,25(OH)_2D_3$ 对 *FGF*23 的调控存在组织特异性。

体外细胞及组织培养试验同样证明 $1,25(OH)_2D_3$ 上调 *FGF*23 表达。$1,25(OH)_2D_3$ 能增加成骨细胞 *FGF*23 mRNA 的表达量，并上调成骨细胞及非成骨细胞中 *FGF*23 启动子的活性[10]。$1,25(OH)_2D_3$ 刺激原代成熟的成骨细胞/骨细胞 FGF23 的分泌，特别是在高磷的条件下，$1,25(OH)_2D_3$ 极显著上调 *FGF*23 的表达[14]。$1,25(OH)_2D_3$ 上调 UMR106 细胞 *FGF*23 mRNA

的表达量[13]，瘦素进一步增强了其上调作用，但白细胞介素-6（IL-6）减弱了其上调作用[15]。另外，1,25$(OH)_2D_3$还上调尿毒症及正常小鼠颅盖骨器官培养的*FGF*23 mRNA及蛋白表达量[16]。这些试验结果表明，1,25$(OH)_2D_3$上调骨细胞、成骨细胞、成骨样骨细胞及体外培养骨组织*FGF*23 mRNA及蛋白的表达量，调控过程中可能还受磷、瘦素、IL-6及细胞分化程度的影响。

2.2　PTH

在人群、动物及细胞中的研究大多表明PTH上调了*FGF*23的表达。原发性甲状旁腺功能亢进的患者，PTH分泌增多，血浆FGF23的含量比对照组显著升高，甲状旁腺切除之后，血浆PTH及FGF23含量比切除前均显著降低[17]。晚期的继发性高甲状旁腺功能亢进的慢性肾病（CKD）患者，血清FGF23含量与磷含量、钙磷乘积、PTH含量呈正相关，完全切除了甲状旁腺后，血清FGF23含量也降低[18]。用PTH间断治疗绝经后骨质疏松的妇女18个月，血清FGF23含量升高[19]。以上人体试验研究表明，血清PTH含量与FGF23含量呈正相关，PTH上调*FGF*23的表达。慢性甲状旁腺功能减退且高磷血症的病人血清FGF23的含量升高，这可能是升高的血液磷含量产生负反馈的结果[20]。尿毒症大鼠骨组织中的*FGF*23 mRNA表达量及血浆FGF23含量均升高，实行甲状旁腺切除术后，血浆FGF23含量降低[21]；而在原发性高PTH血症的模型小鼠及PTH注射的野生型小鼠中，血浆FGF23含量及颅骨*FGF*23 mRNA表达量均升高[22-23]，同样，PTH处理成骨样细胞UMR106也提高了*FGF*23 mRNA表达量[23]。Meir等[24]通过体内体外试验进一步发现，PTH增加*FGF*23的转录是由孤儿核受体介导的。以上动物及细胞试验结果同样表明，PTH上调*FGF*23的表达，但也有与其不一致的报道。给人注射6 h PTH的短期试验发现，FGF23的分泌下降[25]，而用PTH处理的体外培养的大鼠颅盖骨后，培养基中FGF23蛋白及颅盖骨*FGF*23 mRNA的表达量均没有变化[16]，其中的原因及机制还需要进一步研究。

2.3　钙、磷

膳食中的磷是FGF23分泌的一个关键调控因子，许多试验表明高磷上调人和动物FGF23的产生。对健康人群进行膳食磷干预2 d以上，高磷组血清FGF23的含量显著高于低磷组[26-29]，但血清FGF23含量与钙含量没有相关性[26]。在慢性高血磷的低PTH血症的病人中，血清FGF23含量与磷含量呈正相关，表明血清磷直接或间接增加了FGF23的含量[20]。小鼠

饲粮中的磷含量从 1.65%降低到 0.02%维持 5 d 的时间，导致血清中 FGF23 含量在 7 倍的范围内波动，并呈剂量依赖关系，野生小鼠饲喂 0.02%的低磷饲粮与 1.00%的高磷饲粮相比，颅骨中 *FGF*23 mRNA 表达量被抑制了 85%[30]。以上人群试验及动物试验均表明，高磷膳食/饲粮升高血清磷和 FGF23 含量，血清磷含量与 *FGF*23 mRNA 表达量呈正相关，但是磷调控 *FGF*23 表达的具体机制目前尚不清楚。但也有研究认为 FGF23 含量不受磷含量的调控，血清磷含量在 6 h 内的急性改变不影响血清中完整的 FGF23 的含量[31]；而 Rendenbach 等[32]发现分别用含有 1 和 4 mmol/L 磷酸钠的培养基处理小鼠原代成骨细胞 6 h，*FGF*23 mRNA 的表达量没有改变，其中的原因可能是高磷处理的时间过短不足以引起 *FGF*23 表达的显著上调。

目前关于钙对 FGF23 调控方面的研究还有很多争议。切除 5/6 肾脏的大鼠血清 FGF23 含量与磷含量呈明显的正相关，与血清钙含量呈很弱的负相关[12]，而大鼠静脉注射钙剂 60 min 后，血清钙含量升高，但血清 FGF23 含量并没有显著变化[33]。相反，对原发性甲状旁腺功能亢进病人的研究中发现，血清中 FGF23 含量与钙含量呈正相关，与血清磷含量关系不大[17,34]，但也有研究报道甲状旁腺切除后，血清钙含量下降到正常水平，但血清 FGF23 含量没有显著变化[34]。在基因敲除及野生型鼠研究中也发现，血清 FGF23 含量与钙含量也存在一定的正相关。$Gcm^{-/-}$和 $Cyp27b1^{-/-}$小鼠血清 FGF23 含量与钙、$1,25(OH)_2D_3$ 含量呈正相关，与血清磷含量无相关[35]。另外，用低钙饲粮饲喂野生型大鼠发现，血清 FGF23 含量与钙含量呈正相关，增加饲粮中的钙 10 d，血清钙含量升高，同时血清 FGF23 含量也升高，而血清磷含量没有变化[36]。然而，在野生型、*PTH* 敲除及 *PTH*-钙敏感受体(*CaSR*)双敲除小鼠中又发现血清 FGF23 含量与磷、钙含量及钙磷乘积呈指数相关，相关系数（r）值分别为 0.58、0.65、0.70[37]。出现以上颇有争议的结果可能与采用试验对象的差异以及钙、磷、PTH、FGF23、$1,25(OH)_2D_3$ 在体内存在复杂的相互作用有关。钙对 FGF23 的调控是直接调控还是通过磷、PTH、$1,25(OH)_2D_3$ 间接进行调控，还需要更深入、更全面的试验来证实。

3 FGF23 在蛋鸡中的研究进展

磷作为一种常量元素对家禽具有重要的生理功能，但是家禽养殖业中过多磷的排放也是环境磷污染的一个来源，而 FGF23 在哺乳动物中已经证明是一个重要的调节磷稳态的激素，因此，近年来在蛋鸡领域也开展了关于 FGF23 的相关研究。

3.1 蛋鸡 FGF23 蛋白的分子特征

通过对蛋鸡 *FGF*23 基因测序及生物信息学分析发现，蛋鸡 FGF23 由 254 个氨基酸残基构成，氨基酸序列与人类、小鼠、斑马鱼的一致性分别是 57%、58%、37%。蛋鸡 FGF23 的 N 端存在 25 个氨基酸残基构成的信号肽，在 180RxxR183 位置存在酶切位点[38]，据此推测，蛋鸡 FGF23 也是一个分泌性蛋白，在蛋鸡体内会被酶切成 N 端、C 端 2 个片段。

3.2 蛋鸡 *FGF*23 表达的组织特异性

在哺乳动物中，*FGF*23 mRNA 在骨组织中表达量高于其他组织几十倍，而在肝脏中表达量极低[39-41]。通过实时荧光定量 PCR 检测发现，蛋鸡 *FGF*23 mRNA 在各组织中广泛分布，肝脏中表达量最高，其次为颅骨、胫骨、股骨、脑、脾脏、十二指肠、空肠、回肠中，心脏及肾脏中表达量相对较低[38]。可见蛋鸡 *FGF*23 的组织表达规律与哺乳动物有极大的差异。蛋鸡 *FGF*23 辅助受体α-Klotho 的表达规律与哺乳动物的相似[38]，在肾脏中表达量高，由于蛋鸡 FGF23 也是分泌性蛋白，推测肾脏也是蛋鸡 FGF23 作用的一个靶器官。

3.3 蛋鸡 *FGF*23 表达的调控因素

用高磷饲粮（0.80%的有效磷）和低磷饲粮（0.15%的有效磷）饲喂蛋鸡 11 d，高磷饲粮显著升高了血清磷含量，但对血清钙含量没有显著影响，高磷饲粮还显著上调了胫骨、股骨及颅骨中 *FGF*23 mRNA 的表达量，但是对于肝脏中 *FGF*23 mRNA 的表达量没有显著影响[38]。这表明饲粮磷及血清磷含量可能调控蛋鸡骨组织中的 *FGF*23 mRNA 表达量，这与在哺乳动物中的研究结果一致。血清钙含量可能没有参与调控骨组织中 *FGF*23 mRNA 的表达量。另外，高磷饲粮没有改变蛋鸡肝脏中 *FGF*23 mRNA 的表达量，那么在蛋鸡肝脏中高表达的 *FGF*23 受哪些因素的调控以及 *FGF*23 在蛋鸡肝脏中发挥哪些功能，还需要深入的研究。

FGF23 中和抗体可以降低慢性肾病小鼠血清 FGF23、PTH 含量，升高血清磷和 1,25(OH)$_2$D$_3$ 含量[42]。用 FGF23 的一段抗原肽免疫蛋鸡后，蛋鸡体内及其所产的蛋中含有 FGF23 中和抗体。蛋雏鸡获得母源 FGF23 中和抗体后，饲喂缺乏磷的饲粮并没有降低血清磷含量和骨灰分含量[43]，表明 FGF23 中和抗体可以降低动物对磷的需要量，而且 FGF23 中和抗体和饲粮中的植酸酶对饲喂低磷饲粮的蛋雏鸡存在累加效应[44]，升高了血清磷、1,25(OH)$_2$D$_3$ 含量及胫跗骨的灰分含量[45]，这进一步说明 FGF23 中和抗体可以增加磷的利用。FGF23 中和抗体还可以降低产蛋鸡血清 FGF23 含量，升高血清磷含量，降低磷的排泄[46]。

以上在蛋鸡中利用 FGF23 中和抗体进行的试验，表明蛋鸡 FGF23 具有与哺乳动物 FGF23 相似的促进磷排泄的功能。另外，让人惊奇的是 FGF23 中和抗体还可以在不影响蛋品质的情况下提高蛋壳质量[47]，具体的机制还需要进一步研究。

4　小结与展望

我国是家禽养殖的大国，家禽粪污中的磷对环境的污染不可忽视。FGF23 是一个重要的调控磷代谢的激素。蛋鸡 FGF23 中和抗体不仅增加磷的利用、减少磷的排泄，而且还可以提高蛋壳品质，显示它具有一定的实际应用价值。钙、磷、维生素 D、PTH 不同程度调控哺乳动物 FGF23 的产生，而蛋鸡饲粮中的磷也可以调控蛋鸡骨组织中 *FGF*23 的表达，若通过调整饲料配方中的钙、磷、维生素 D 的含量，在不降低生产性能的情况下降低蛋鸡 FGF23 的产生，减少磷的排放，这将对于减少蛋鸡粪便中磷污染具有重要的意义。另外，FGF23 在哺乳动物中主要由骨组织产生，而蛋鸡肝脏中 *FGF*23 mRNA 表达量最高，且不受饲粮中磷的调控，表明蛋鸡 *FGF*23 的表达具有物种特异性和组织特异性，这与哺乳动物 *FGF*23 的表达规律明显不同，所以确定蛋鸡不同组织中 *FGF*23 表达调控规律及其在不同组织中发挥的功能需要进一步研究，这对于系统、全面弄清 FGF23 在蛋鸡中的生理作用具有重要意义。

参考文献：

[1]　BLAU J E,COLLINS M T.The PTH-vitamin D-FGF23 axis[J].Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders,2015,16(2):165–174.

[2]　SEGAWA H,KAWAKAMI E,KANEKO I,et al.Effect of hydrolysis-resistant FGF23-R179Q on dietary phosphate regulation of the renal type-II Na/Pi transporter[J].Pflügers Archiv,2003,446(5):585–592.

[3]　MIYAMOTO K I,ITO M,KUWAHATA M,et al.Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23[J].Therapeutic Apheresis and Dialysis,2005,9(4):331–335.

[4]　SHIMADA T,MIZUTANI S,MUTO T,et al.Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2001,98(11):6500–6505.

[5] WHITE K E,EVANS W E,O'RIORDAN J L H,et al.Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23[J].Nature Genetics,2000,26(3):345–348.

[6] SHIMADA T,MUTO T,URAKAWA I,et al.Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia *in vivo*[J].Endocrinology,2002,143(8):3179–3182.

[7] SHIMADA T,KAKITANI M,YAMAZAKI Y,et al.Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism[J].Journal of Clinical Investigation,2004,113(4):561–568.

[8] SAITO H,KUSANO K,KINOSAKI M,et al.Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na^+-dependent phosphate co-transport activity and 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 production[J].Journal of Biological Chemistry,2003,278(4):2206–2211.

[9] URAKAWA I,YAMAZAKI Y,SHIMADA T.et al Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23[J].Nature,2006,444(7120):770–774.

[10] ITO M,SAKAI Y,FURUMOTO M,et al.Vitamin D and phosphate regulate fibroblast growth factor-23 in K-562 cells[J].American Journal of Physiology:Endocrinology and Metabolism,2005,288(6):E1101–E1109.

[11] LIU S G,TANG W,ZHOU J P,et al.Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D[J].Journal of the American Society of Nephrology,2006,17(5):1305–1315.

[12] SAITO H,MAEDA A,OHTOMO S I,et al.Circulating FGF-23 is regulated by 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 and phosphorus *in vivo*[J].Journal of Biological Chemistry,2005,280(4):2543–2549.

[13] KOLEK O I,HINES E R,JONES M D,et al.1α,25-Dihydroxyvitamin D_3 upregulates FGF23 gene expression in bone:the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport[J].American Journal of Physiology:Gastrointestinal and Liver Physiology,2005,289(6):G1036–G1042.

[14] YAMAMOTO R,MINAMIZAKI T,YOSHIKO Y,et al.1α,25-dihydroxyvitamin D_3 acts predominately in mature osteoblasts under conditions of high extracellular phosphate to increase fibroblast growth factor 23 production *in vitro*[J].Journal of Endocrinology,2010,206(3):279–286.

[15] SAINI R K,KANEKO I,JURUTKA P W,et al.1,25-dihydroxyvitamin D_3 regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells:evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6[J].Calcified Tissue International,2013,92(4):339–353.

[16] SAJI F,SHIGEMATSU T,SAKAGUCHI T,et al.Fibroblast growth factor 23 production in bone is directly regulated by 1α,25-dihydroxyvitamin D,but not PTH[J].American Journal of Physiology-Renal Physiology,2010,299(5):F1212–F1217.

[17] KOBAYASHI K,IMANISHI Y,MIYAUCHI A,et al.Regulation of plasma fibroblast growth factor 23 by calcium in primary hyperparathyroidism[J].European Journal of Endocrinology,2006,154(1):93–99.

[18] SATO T,TOMINAGA Y,UEKI T,et al.Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism[J].American Journal of Kidney Diseases,2004,44(3):481–487.

[19] SRIDHARAN M,CHEUNG J,MOORE A E,et al.Circulating fibroblast growth factor-23 increases following intermittent parathyroid hormone (1-34) in postmenopausal osteoporosis:association with biomarker of bone formation[J].Calcified Tissue International,2010,87(5):398–405.

[20] GUPTA A,WINER K,ECONS M J,et al.FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia[J].The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,2004,89(9):4489–4492.

[21] SAJI F,SHIIZAKI K,SHIMADA S,et al.Regulation of fibroblast growth factor 23 production in bone in uremic rats[J].Nephron Physiology,2009,111(4):59–66.

[22] KAWATA T,IMANISHI Y,KOBAYASHI K,et al.Parathyroid hormone regulates fibroblast

growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism[J].Journal of the American Society of Nephrology,2007,18(10):2683–2688.

[23] LAVI-MOSHAYOFF V,WASSERMAN G,MEIR T,et al.PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure:a bone parathyroid feedback loop[J].American Journal of Physiology:Renal Physiology,2010,299(4):F882–F889.

[24] MEIR T,DURLACHER K,PAN Z,et al.Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription[J].Kidney International,2014,86(6):1106–1115.

[25] GUTIÉRREZ O M,SMITH K T,BARCHI-CHUNG A,et al.(1-34) parathyroid hormone infusion acutely lowers fibroblast growth factor 23 concentrations in adult volunteers[J].Clinical Journal of the American Society of Nephrology,2012,7(1):139–145.

[26] BURNETT S M,GUNAWARDENE S C,BRINGHURST F R,et al.Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women[J].Journal of Bone and Mineral Research,2006,21(8):1187–1196.

[27] ANTONIUCCI D M,YAMASHITA T,PORTALE A A.Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men[J].The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,2006,91(8):3144–3149.

[28] FERRARI S L,BONJOUR J P,RIZZOLI R.Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men[J].The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,2005,90(3):1519–1524.

[29] VERVLOET M G,VAN ITTERSUM F J,BÜTTLER R M,et al.Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23[J].Clinical Journal of the American Society of Nephrology,2011,6(2):383–389.

[30] PERWAD F,AZAM N,ZHANG M Y H,et al.Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice[J].Endocrinology,2005,146(12):5358–5364.

[31] ITO N,FUKUMOTO S,TAKEUCHI Y,et al.Effect of acute changes of serum phosphate on

fibroblast growth factor (FGF) 23 levels in humans[J].Journal of Bone and Mineral Metabolism,2007,25(6):419–422.

[32] RENDENBACH C,YORGAN T A,HECKT T,et al.Effects of extracellular phosphate on gene expression in murine osteoblasts[J].Calcified Tissue International,2014,94(5):474–483.

[33] GRAVESEN E,MACE M L,HOFMAN-BANG J,et al.Circulating FGF23 levels in response to acute changes in plasma Ca^{2+}[J].Calcified Tissue International,2014,95(1):46–53.

[34] YAMASHITA H,YAMASHITA T,MIYAMOTO M,et al.Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with primary hyperparathyroidism[J].European Journal of Endocrinology,2004,151(1):55–60.

[35] DAVID V,DAI B,MARTIN A,et al.Calcium regulates FGF-23 expression in bone[J].Endocrinology,2013,154(12):4469–4482.

[36] RODRIGUEZ-ORTIZ M E,LOPEZ I,MUÑOZ-CASTAÑEDA J R,et al.Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23[J].Journal of the American Society of Nephrology,2012,23(7):1190–1197.

[37] QUINN S J,THOMSEN A R,PANG J L,et al.Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 *in vivo*[J].American Journal of Physiology:Endocrinology and Metabolism,2013,304(3):E310–E320.

[38] WANG R M,ZHAO J P,WANG X J,et al.Fibroblast growth factor 23 mRNA expression profile in chicken and its response to dietary phosphorus[J].Poultry Science,2018,doi:10.3382/ps/pey092.

[39] MIRAMS M,ROBINSON B G,MASON R S,et al.Bone as a source of FGF23:regulation by phosphate?[J].Bone,2004,35(5):1192–1199.

[40] YOSHIKO Y,WANG H,MINAMIZAKI T,et al.Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23[J].Bone,2007,40(6):1565–1573.

[41] LIU S G,GUO R,SIMPSON L G,et al.Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX[J].Journal of Biological Chemistry,2003,278(39):37419–37426.

[42] SUN N Y,GUO Y C,LIU W Q,et al.FGF23 neutralization improves bone quality and osseointegration of titanium implants in chronic kidney disease mice[J].Scientific Reports,2015,5:8304.

[43] BOBECK E A,BURGESS K S,JARMES T R,et al.Maternally-derived antibody to fibroblast growth factor-23 reduced dietary phosphate requirements in growing chicks[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2012,420(3):666–670.

[44] REN Z Z,BÜTZ D E,WAHHAB A N,et al.Additive effects of fibroblast growth factor 23 neutralization and dietary phytase on chick calcium and phosphorus metabolism[J].Poultry Science,2017,96(5):1167–1173.

[45] REN Z,BÜTZ D E,SAND J M,et al.Maternally derived anti-fibroblast growth factor 23 antibody as new tool to reduce phosphorus requirement of chicks[J].Poultry Science,2017,96(4):878–885.

[46] REN Z Z,EBRAHIMI M,BÜTZ D E,et al.Antibody to fibroblast growth factor 23-peptide reduces excreta phosphorus of laying hens[J].Poultry Science,2017,96(1):127–134.

[47] REN Z Z,PIEPENBURG A J,BÜTZ D E,et al.Vaccine to fibroblast growth factor 23 peptides increases eggshell strength[J].Poultry Science,2018,97(3):882–889.

Regulatory Factors of Fibroblast Growth Factor 23 Regulation and Its Research Progress in Laying Hens

WANG Rongmei[1,2] ZHAO Jingpeng[1] WANG Xiaojuan[1] LIN Hai[1*]

(1. *College of Animal Science and Technology*, *Shandong Agricultural University*, *Tai'an* 271018, *China*; 2. *College of Sports Medicine and Rehabilitation*, *Taishan Medical University*, *Tai'an* 271000, *China*)

Abstract: Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a hormone that plays an important role in the maintenance of blood phosphate homeostasis and increases urine phosphate excretion. This paper reviews regulatory factors of FGF23 by vitamin D, parathyroid hormone (PTH), phosphate and calcium and research progress of FGF23 in laying hens, which would provide reference for the research of FGF23 functions in laying hens and reducing excreta phosphorus of laying hens by regulation of FGF23 production.

Key words: fibroblast growth factor 23; phosphate; regulation; laying hens

*Corresponding author, professor, E-mail: hailin@sdau.edu.cn (责任编辑 武海龙)